

PCT

世界知的所有権機関  
国際事務局

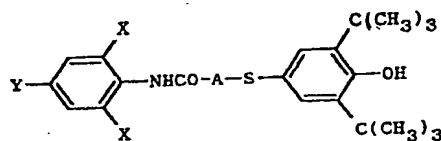


特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類 5 C07C 323/60, 323/65, 381/04 A61K 31/165	A1	(11) 国際公開番号 WO 92/07825  (43) 国際公開日 1992年5月14日 (14.05.1992)
(21) 国際出願番号 PCT/JP91/01506 (22) 国際出願日 1991年11月2日 (02. 11. 91)  (30) 優先権データ 特願平2/299268 1990年11月5日 (05. 11. 90) JP  (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 大正製薬株式会社 (TAISHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP] 〒171 東京都豊島区高田3丁目24番1号 Tokyo, (JP) (72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 佐藤正和 (SATO, Masakazu) [JP/JP] 〒265 埼玉県鴻巣市赤見台2丁目2番6-205号 Saitama, (JP) 川島 豊 (KAWASHIMA, Yutaka) [JP/JP] 〒374 群馬県館林市赤生田町1731-1 Gunma, (JP) 畑山勝男 (HATAYAMA, Katsuo) [JP/JP] 〒330 埼玉県大宮市相崎町1200-215 Saitama, (JP) (74) 代理人 弁理士 北川富造 (KITAGAWA, Tomizo) 〒171 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内 Tokyo, (JP)		(81) 指定国 AT (欧州特許), BE (欧州特許), CA, CH (欧州特許), DE (欧州特許), DK (欧州特許), ES (欧州特許), FR (欧州特許), GB (欧州特許), GR (欧州特許), IT (欧州特許), JP, KR, LU (欧州特許), NL (欧州特許), SE (欧州特許), US.  添付公開書類 国際調査報告書

(54) Title : PHENOL DERIVATIVE

(54) 発明の名称 フェノール誘導体



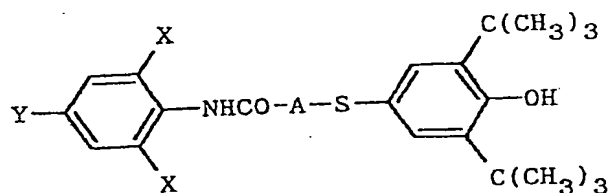
( I )

(57) Abstract

A phenol derivative represented by general formula (I) and its salt, wherein X represents C<sub>1</sub> to C<sub>4</sub> alkyl or C<sub>1</sub> to C<sub>4</sub> alkoxy; Y represents hydrogen or C<sub>1</sub> to C<sub>4</sub> alkoxy; and A represents C<sub>1</sub> to C<sub>4</sub> alkylene, etc. These compounds have an action of inhibiting ACAT and the formation of lipid peroxide and are useful as a remedy for arteriosclerosis.

(57) 要約

式



(式中、Xは炭素数1～4のアルキル基または炭素数1～4のアルコキシ基を示し、Yは水素原子または炭素数1～4のアルコキシ基を示し、Aは炭素数1～4のアルキレン基、その他を示す。)で表されるフェノール誘導体およびその塩。

本発明の化合物は、ACAT阻害作用および過酸化脂質生成抑制作用を示し、動脈硬化用剤として有用である。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第1頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AT	オーストリア	ES	スペイン	ML	マリ
AU	オーストラリア	FI	フィンランド	MN	モンゴル
BB	バルバドス	FR	フランス	MR	モーリタニア
BE	ベルギー	GA	ガボン	MW	マラウイ
BF	ブルキナ・ファソ	GI	ギニア	NL	オランダ
BG	ブルガリア	GB	イギリス	NO	ノルウェー
BJ	ベナン	GR	ギリシャ	PL	ポーランド
BR	ブラジル	HU	ハンガリー	RO	ルーマニア
CA	カナダ	IT	イタリア	SD	スーダン
CF	中央アフリカ共和国	JP	日本	SE	スウェーデン
CG	コンゴ	KP	朝鮮民主主義人民共和国	SN	セネガル
CH	スイス	KR	大韓民国	SU*	ソヴィエト連邦
CI	コート・ジボアール	LI	リヒテンシュタイン	TD	チャド
CM	カメルーン	LK	スリランカ	TG	トーゴ
CS	チェコスロバキア	LU	ルクセンブルグ	US	米国
DE	ドイツ	MC	モナコ		
DK	デンマーク	MG	マダガスカル		

\*SUの指定はロシア連邦の指定としての効力を有する。しかし、その指定が旧ソヴィエト連邦のロシア連邦以外の他の国で効力を有するかは不明である。

## 明 細 書

## フェノール誘導体

技術分野

本発明はフェノール誘導体に関し、さらに詳しくはアシル-CoA エンザイム A コレステロール アシルトランスフェラーゼ（以後 A C A T と称す）阻害作用と過酸化脂質生成抑制作用を有するフェノール誘導体に関する。

背景技術

A C A T は脂肪酸アシル-CoA エンザイム A とコレステロールからコレステロールエステルへの合成を触媒する酵素であり、生体内でのコレステロールのエステル化のほとんどが A C A T の作用によってなされていることが知られている [A. Spector et al, Prog. Lipid Res., 第18巻, 第31-53頁(1979年)]。

また、実験的に作成したアテローム性動脈硬化巣においては A C A T 活性の増大が認められることから、アテローム性動脈硬化巣でのコレステロールエステルの蓄積と A C A T 活性との関連性が指摘されている [St. Clair et al, Circ. Res., 第27巻, 第213-225頁(1970年), St. Clair et al, Prog. Cardiovasc. Dis., 第26巻, 第109-132頁(1983年), P. M. Kinnuen et al, Biochemistry, 第27巻, 第7344-7350頁(1988年)]。

一方、食餌由来のコレステロールの吸収に際しては、腸管内に存在する遊離型のコレステロールが小腸粘膜内においてエステル化された後キロミクロンとしてリンパ管内に分泌されることが知られており、この際にも小腸粘膜内に存在する A C A T によるコレステロールのエステル化が大きく関与していることが知られている [K. E. Suckling et al, J. Lipid Res., 第26巻, 第647-671頁(1985年), J. G. Heider et al, J. Lipid Res., 第34巻, 第176-183頁(1983年)]。

この様に、A C A T 阻害剤は動脈硬化巣に作用してコレステロールエステルの蓄積を抑制することによりアテローム性動脈硬化の生成、進展を抑制し、また小腸粘膜に作用してコレステロール吸収を抑制することが考えられる。

従来から知られている A C A T 阻害剤としてはアメリカ特許第4,623,662号明細書に開示された置換尿素誘導体、特開昭60-41655号および特開昭63-253060号に開示されたアニリド誘導体等があるが、それらの作用は未だ充分ではない。

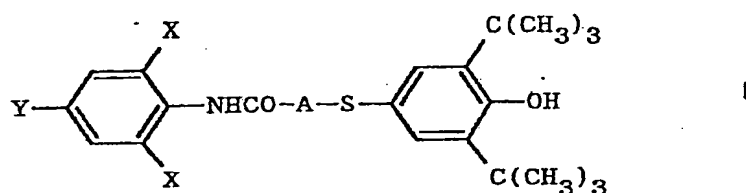
また、フェノール誘導体には過酸化脂質生成抑制作用が報告されている化合物が幾つか知られており、それらのうちプロブコールが高コレステロール治療剤として適用されている。

しかしながら、現在強力な抗酸化作用とA C A T阻害作用を合わせ持つ化合物は知られていない。

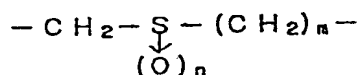
本発明は、より強力な抗酸化作用とA C A T阻害作用を合わせ持ち、動脈硬化用剤として有用な新規化合物を提供することを目的とする。

#### 発明の開示

本発明の化合物は、下記式 I



〔式中、Xは炭素数1～4のアルキル基または炭素数1～4のアルコキシ基を示し、Yは水素原子または炭素数1～4のアルコキシ基を示し、Aは炭素数1～4のアルキレン基または式



（式中、mは0～10の整数を示し、nは0、1または2を示す。）で表される基を示す。〕で表されるフェノール誘導体およびその塩である。

本発明において、アルキル基とは直鎖または分枝鎖状のアルキル基であり、たとえばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、t-ブチル基である。アルコキシ基とは直鎖または分枝状のアルコキシ基であり、たとえばメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、t-ブトキシ基である。アルキレン基とは直鎖または分枝鎖状のアルキレン基であり、たとえばメチレン基、エチレン基、トリメチレン基、ジメチルメチレン基、テトラメチレン基などである。

本発明の式 I の化合物の塩とは薬理学的に許容されるものを意味し、たとえば

硫酸、塩酸、磷酸などの鉱酸との塩、酢酸、乳酸、酒石酸、フマル酸、マレイン酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸などの有機酸との塩などが挙げられる。

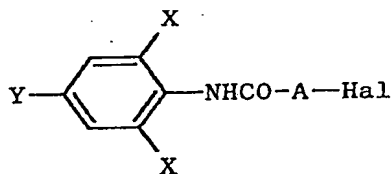
また、本発明の式 I の化合物のうち好ましい化合物は実施例で示された化合物であり、さらに好ましくは N-[2-(3,5-ジ-*t*-ブチル-4-ヒドロキシフェニルチオ)アセチル]-2,6-ジイソプロピルアニリン、N-[2-(3,5-ジ-*t*-ブチル-4-ヒドロキシフェニルチオ)アセチル]-2,4,6-トリメトキシアニリン、N-[3-(3,5-ジ-*t*-ブチル-4-ヒドロキシフェニルチオ)プロピオニル]-2,6-ジイソプロピルアニリン、N-[2-{6-[(3,5-ジ-*t*-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)チオ]ヘキシルチオ}アセチル]-2,6-ジイソプロピルアニリンおよび N-[2-{6-[(3,5-ジ-*t*-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)チオ]ヘキシルスルホニル}アセチル]-2,6-ジイソプロピルアニリンである。

式 I の化合物を動脈硬化の予防および治療剤に用いるためには、式 I の化合物を常用の増量剤、結合剤、崩壊剤、pH 調節剤、溶解剤などを添加し、常用の製剤技術によって錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、粉剤、液剤、乳剤、懸濁剤、注射剤などに調製することができる。

式 I の化合物は、成人の患者に対して 0.1 ~ 5000 mg / 日を数回に分けて経口または非経口で投与することができる。この投与量は疾病の種類、患者の年齢、体重、症状により適宜増減することができる。

式 I の化合物は、たとえば次の方法で製造することができる。すなわち、

(1) 下記式 II



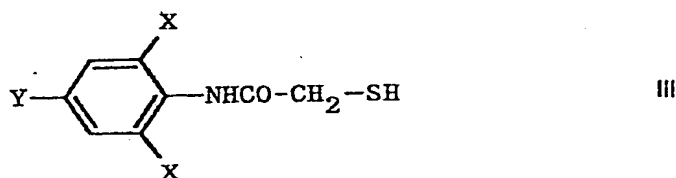
II

(式中、X、Y および A は前記と同意義であり、Hal はハロゲン原子である。)  
で示されるアニリド誘導体を塩基の存在下に 2,6-ジ-*t*-ブチル-4-メルカ

プトフェノールと反応させることによって製造することができる。ここで用いられる塩基としては、たとえば炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の無機塩基、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン等の有機塩基、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、*t*-ブトキシカリウム等のアルコキシドのほか、水素化ナトリウム、水素化カリウム、ナトリウムアミド等が挙げられる。

(2) 式 I の化合物のうち硫黄原子が酸化された化合物 ( $n$  が 1 または 2) は、上記で得られた  $n$  が 0 の式 I の化合物をさらに反応に不活性な溶媒中で酸化して得ることができる。ここで用いられる酸化剤としては、過酸化水素、 $m$ -クロロ過安息香酸、過酢酸等が挙げられ、反応に不活性な溶媒としては、水、酢酸、メタノール、エタノール、イソプロパノール、*t*-ブタノール等のアルコール類、ジオキサン、テトラヒドロフラン等のエーテル類のほか、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、塩化メチレン、クロロホルム、アセトン等が挙げられる。

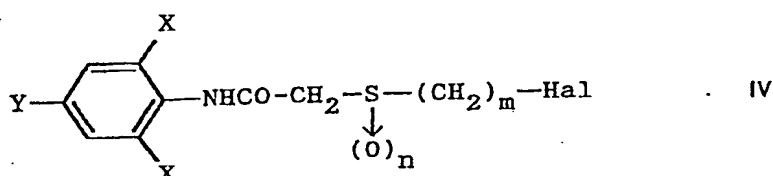
(3) 式 I の化合物のうち  $m$  が 0 の化合物は、下記式 III



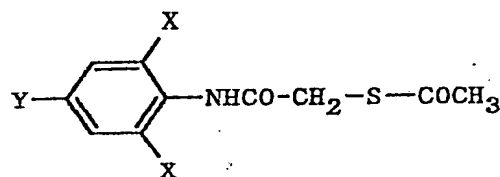
(式中、 $X$  および  $Y$  は前記と同意義である。) で示される化合物と 2,6-ジ-*t*-ブチル-4-メチルチオフェノールとから、たとえばアゾジカルボン酸エステルを用いるなどの一般的な非対称ジスルフィッドの合成法によって製造することができる。

(4) 式 I の化合物のうち  $m$  が 1 の化合物は、2,6-ジ-*t*-ブチル-4-メチルチオフェノールをたとえば塩化スルフリルにてハロゲン化し、次いで塩基の存在下式 III の化合物と反応させることによって製造することができる。

なお、前記製法 (1) における下記式 IV



(式中、XおよびYは前記と同意義であり、Halはハロゲン原子であり、mは2～10の整数であり、nは0、1または2である。)で示される中間体は、たとえば下記式



(式中、XおよびYは前記と同意義である。)で示される化合物のチオエステル部分をエステルを加水分解する通常の方法(たとえば、含水エタノール中水酸化カリウムと反応させる方法)で加水分解してチオール体とし、直ちにこれと式



(式中、HalおよびHal'は同一または相異なるハロゲン原子である。)で示される化合物とを反応させ、さらに必要に応じて硫黄原子を酸化することによって製造することができる。ここで用いられる塩基としては、たとえば炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の無機塩基、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン等の有機塩基が挙げられる。硫黄原子の酸化は前記と同様である。

#### 産業上の利用可能性

本発明の化合物は、ウサギ小腸ミクロソームを用いたACAT阻害試験において有意な活性を示し、さらにヒト低比重リポタンパクを用いた過酸化脂質生成抑制試験において強力な抑制作用を示したことから、動脈硬化用剤として有用である。

#### 発明を実施するための最良の形態

以下、実施例を挙げて本発明を詳細に説明する。

#### 実施例 1

N-[2-(3,5-ジ-*t*-ブチル-4-ヒドロキシフェニルチオ)アセチル]-2,6-ジイソプロピルアニリン(化合物1)の製造

N-(2-クロロアセチル)-2,6-ジイソプロピルアニリン(2.53 g)、2,6-ジ-*t*-ブチル-4-メルカプトフェノール(2.38 g)、ヨウ化ナトリウム(1.5 g)、炭酸カリウム(4.1 g)およびジメチルホルムアミド(30 ml)の混合物をアルゴン雰囲気下室温で16時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、3%塩酸、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒; 酢酸エチル:ヘキサン=1:2)に付して標記の化合物(4.25 g)を得た。

融点 144~145.5℃

同様の操作により以下の化合物を得た。

N-[2-(3,5-ジ-*t*-ブチル-4-ヒドロキシフェニルチオ)アセチル]-2,4,6-トリメトキシアニリン(化合物2)

融点 110.5~112℃

#### 実施例 2

N-[3-(3,5-ジ-*t*-ブチル-4-ヒドロキシフェニルチオ)プロピオニル]-2,6-ジイソプロピルアニリン(化合物3)の製造

N-アクリロイル-2,6-ジイソプロピルアニリン(2.31 g)、2,6-ジ-*t*-ブチル-4-メルカプトフェノール(2.38 g)、トリエチルアミン(1.0 ml)およびメタノール(200 ml)の混合物をアルゴン雰囲気下室温で16時間攪拌した。反応混合物を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒; 酢酸エチル:ヘキサン=1:5)に付して標記の化合物(0.98 g)を得た。

融点 157.5~160℃

#### 実施例 3

(2,6-ジイソプロピルフェニルアミノカルボニルメチル)-(3,5-ジ-*t*-



ブチル-4-ヒドロキシフェニル)ジスルフィッド(化合物4)の製造

2,6-ジ-*t*-ブチル-4-メルカプトフェノール(4.77g)のエーテル(30ml)溶液にアソジカルボン酸ジエチルエステル(3.48g)のエーテル(2ml)溶液を氷冷下に滴下した。反応混合物を室温で1時間攪拌した後、これにN-(2-メルカプトアセチル)-2,6-ジイソプロピルアニリン(4.73g)のエーテル(50ml)懸濁液を加え、20分間攪拌した。反応混合物を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒;酢酸エチル:ヘキサン=1:5)に付して無色プリズム晶の標記の化合物(3.93g)を得た。

融点 137~140℃

#### 実施例4

N-{2-[(3,5-ジ-*t*-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)チオメチルチオ]アセチル}-2,6-ジイソプロピルアニリン(化合物5)の製造

2,6-ジ-*t*-ブチル-4-メチルチオフェノール(4.0g)の塩化メチレン(50ml)溶液に塩化スルフリル(1.27ml)を滴下し、3時間加熱還流した。反応混合物を減圧留去した後、これにアルゴン雰囲気下N-(2-メルカプトアセチル)-2,6-ジイソプロピルアニリン(2.9g)、炭酸カリウム(3.2g)およびジメチルホルムアミド(30ml)を加え、室温で2日間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、3%塩酸、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒;酢酸エチル:ヘキサン=1:5)に付し、無色プリズム晶の標記の化合物(0.87g)を得た。

融点 142~143℃

#### 実施例5

N-[2-{2-[(3,5-ジ-*t*-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)チオ]エチルチオ}アセチル]-2,6-ジイソプロピルアニリン(化合物6)の製造

N-[(2-アセチルチオ)アセチル]-2,6-ジイソプロピルアニリン(5.87g)のエタノール(80ml)溶液にアルゴン雰囲気下10%水酸化ナトリウム液(8ml)を加え、室温で30分攪拌した。反応混合物に2-ブロモ-1-クロロエタン(2.87g)を滴下し、室温下16時間攪拌した。反応混合物に水を加え、塩

化メチレンで抽出した。塩化メチレン層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；塩化メチレン：酢酸エチル＝20：1）に付してN-[2-(2-クロロエチルチオ)アセチル]-2,6-ジイソプロピルアニリン(5.3 g)を得た。

融点 77～80℃

次いで、N-[2-(2-クロロエチルチオ)アセチル]-2,6-ジイソプロピルアニリン(3.14 g)、2,6-ジ-tert-ブチル-4-メルカプトフェノール(2.38 g)、炭酸カリウム(2.7 g)およびジメチルホルムアミド(30 ml)の混合物をアルゴン雰囲気下室温で16時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、3%塩酸、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；酢酸エチル：ヘキサン＝1：5）に付して標記の化合物(3.5 g)を得た。

融点 128.5～129.5℃

同様の反応操作によって以下の化合物を得た。

N-[2-{3-[(3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)チオ]プロピルチオ}アセチル]-2,6-ジイソプロピルアニリン（化合物7）

融点 128～129℃

N-[2-{4-[(3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)チオ]ブチルチオ}アセチル]-2,6-ジイソプロピルアニリン（化合物8）

融点 112～113.5℃

N-[2-{5-[(3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)チオ]ペンチルチオ}アセチル]-2,6-ジイソプロピルアニリン（化合物9）

融点 90～93℃

N-[2-{6-[(3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)チオ]ヘキシルチオ}アセチル]-2,6-ジイソプロピルアニリン（化合物10）

融点 99.5～101℃

#### 実施例6

N-[2-{2-[(3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)チオ]エチルスルホニル}アセチル]-2,6-ジイソプロピルアニリン（化合物11）の

## 製造

N-[2-(2-クロロエチルチオ)アセチル]-2,6-ジイソプロピルアニリン (5.3 g) の塩化メチレン (50 ml) 溶液に氷冷下 m-クロロ過安息香酸 (5.59 g) の塩化メチレン (100 ml) 溶液を滴下した。反応混合物を室温下 2 時間攪拌した後、飽和重曹水で洗浄し、溶媒を減圧留去した。残渣を酢酸エチルとヘキサンの混合溶媒で再結晶して N-[2-(2-クロロエチルスルホニル)アセチル]-2,6-ジイソプロピルアニリン (3.25 g) を得た。

融点 166~168℃

次いで、N-[2-(2-クロロエチルスルホニル)アセチル]-2,6-ジイソプロピルアニリン (2.77 g)、2,6-ジ-tert-ブチル-4-メルカプトフェノール (2.38 g)、炭酸カリウム (2.7 g) およびジメチルホルムアミド (30 ml) の混合物をアルゴン雰囲気下室温で 16 時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、3%塩酸、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシルカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: 酢酸エチル: ヘキサン = 1: 5) に付して標記の化合物 (2.74 g) を得た。

融点 133.5~134.5℃

同様の反応操作によって以下の化合物を得た。

N-[2-{3-[(3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)チオ]プロピルスルホニル}アセチル]-2,6-ジイソプロピルアニリン (化合物 12)

融点 183~184℃

N-[2-{4-[(3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)チオ]ブチルスルホニル}アセチル]-2,6-ジイソプロピルアニリン (化合物 13)

融点 147.5~148.5℃

N-[2-{5-[(3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)チオ]ペンチルスルホニル}アセチル]-2,6-ジイソプロピルアニリン (化合物 14)

融点 179.5~181℃

N-[2-{6-[(3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)チオ]ヘキシルスルホニル}アセチル]-2,6-ジイソプロピルアニリン (化合物 15)

融点 135.5~136.5℃

# 試験例1 [ACAT阻害作用]

ウサギ小腸ミクロソーム分画は常法に従って調製し、得られたミクロソーム分画を0.1規定ショ糖、0.03規定エチレンジアミン四酢酸(EDTA)および0.05規定塩化カリウムを含む0.04規定磷酸カリウム緩衝液(pH7.4)に懸濁した。被検薬はジメチルスルホキシドに溶解して調製した。

1%牛血清アルブミンを含む0.05規定磷酸緩衝液(pH7.4)に上記ウサギ小腸ミクロソーム分画懸濁液(タンパク質量として250 $\mu$ g)および[1-<sup>14</sup>C]オレイル コエンザイムAを加え、さらにこれに各種濃度の被検薬を加え全量を500 $\mu$ lとした。この混合物を37℃で6分間インキュベートした後、クロロホルムとメタノールの混合液(混合比=2:1)を加え反応を停止した。攪拌後クロロホルム層を採取し、これを濃縮乾固した。これにコレステロールオレエートのクロロホルム溶液(濃度10mg/ml)30 $\mu$ lを加え、シリカゲル薄層板(メルク社製 キーゼルゲル Art 5715)にスポットし、ヘキサンと酢酸エチルの混合液(混合比=100:3)で展開した。コレステロールオレエートに相当する部分をかきとり、放射能活性を液体シンチレーションカウンター(アロカ社製LSC-3000)で測定した。被検薬を加えない試料についても同様に処理、測定した。これらの結果から、下記の式をもちいてACAT活性の抑制率(%)を求め、IC<sub>50</sub>値を算出した。

$$\text{ACAT活性抑制率(\%)} = \frac{\text{被検薬投与時のACAT活性} - \text{被検薬非投与時のACAT活性}}{\text{被検薬非投与時のACAT活性}} \times 100$$

その結果を下記表に示した。

被検薬	活性の強さ	被検薬	活性の強さ
化合物 1	++	化合物 10	++++
化合物 3	++++	化合物 11	++
化合物 4	++	化合物 12	++
化合物 5	++	化合物 13	++
化合物 6	++	化合物 14	++
化合物 7	++	化合物 15	+++
化合物 8	++	CL 277082	+
化合物 9	++	プロブコール	-

(注)

表中の記号は以下に示す活性の強さを示す。

活性の強さ      IC<sub>50</sub>値

- : 1000 nM以上

+ : 1000 ~ 500 nM

++ : 500 ~ 100 nM

+++ : 100 ~ 50 nM

++++ : 50 ~ 10 nM

CL 277082 :

N-(2,4-ジフルオロフェニル)-N-[(4-ネオペンチルフェニル)  
メチル]-N-ヘプチルウレア

プロブコール :

2,2-ビス[(4-ヒドロキシ-3,5-ジ-tert-ブチル)フェニルチオ]

プロパン

試験例 2 [過酸化脂質生成抑制作用]

ヒトLDL (低比重リポタンパク) を  $200 \mu\text{g}/\text{ml}$ 、2価の銅イオンを  $10 \mu\text{M}$  を含む F-10 培地 (全量  $1 \text{ ml}$ ) にジメチルスルホキシドに溶解した検体を適当量加え、 $37^\circ\text{C}$  で6時間インキュベートした。反応混合物に  $10\%$  トリクロ酢酸溶液を添加して反応を停止させ、このうち  $1 \text{ ml}$  を分取し、 $0.67\%$  チオバルビツール酸溶液  $1 \text{ ml}$  に加え、 $100^\circ\text{C}$  で30分間加熱した。反応混合物を  $3000$  回転/分で15分間遠心分離し、上澄中の過酸化物を  $530 \text{ nm}$  で比色定量を行い、検体の過酸化脂質生成抑制率を算出し、 $\text{IC}_{50}$  値を求めた。

結果を下記表に示した。

被検薬	活性の強さ
化合物1	++
化合物2	++
プロブコール	++
CL277082	-

(注)

表中の記号は以下に示す活性の強さを示す。

活性の強さ	$\text{IC}_{50}$ 値
-	$100 \mu\text{M}$ 以上
+	$100 \sim 10 \mu\text{M}$
++	$10 \sim 1 \mu\text{M}$

CL277082:

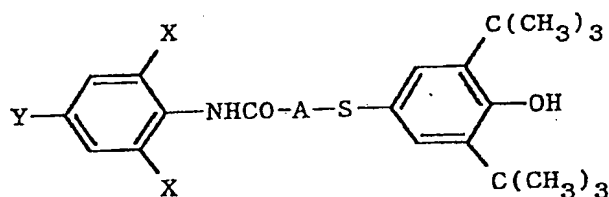
N-(2,4-ジフルオロフェニル)-N-[(4-ネオペンチルフェニル)メチル]-N-ヘプチルウレア

プロブコール:

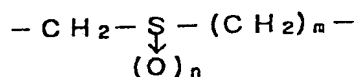
2,2-ビス[(4-ヒドロキシ-3,5-ジ-tert-ブチル)フェニルチオ]プロパン

請求の範囲

## (1) 式

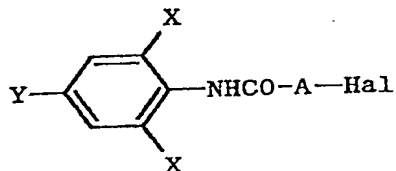


〔式中、Xは炭素数1～4のアルキル基または炭素数1～4のアルコキシ基を示し、Yは水素原子または炭素数1～4のアルコキシ基を示し、Aは炭素数1～4のアルキレン基または式

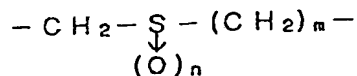


(式中、mは0～10の整数を示し、nは0、1または2を示す。)で表わされる基を示す。〕で表されるフェノール誘導体およびその塩。

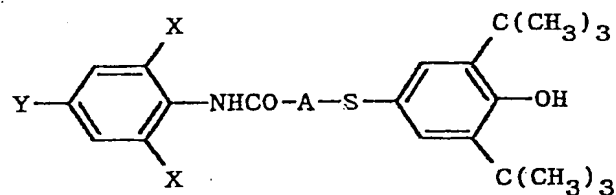
## (2) 式



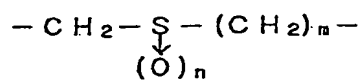
〔式中、Xは炭素数1～4のアルキル基または炭素数1～4のアルコキシ基を示し、Yは水素原子または炭素数1～4のアルコキシ基を示し、Aは炭素数1～4のアルキレン基または式



(式中、mは0～10の整数を示し、nは0、1または2を示す。)で表わされる基であり、Halはハロゲン原子である。)で示されるアニリド誘導体を塩基の存在下に2,6-ジ-tert-ブチル-4-メルカプトフェノールと反応させることを特徴とする式



〔式中、Xは炭素数1～4のアルキル基または炭素数1～4のアルコキシ基を示し、Yは水素原子または炭素数1～4のアルコキシ基を示し、Aは炭素数1～4のアルキレン基または式



(式中、mは0～10の整数を示し、nは0、1または2を示す。)で表わされる基を示す。〕で表されるフェノール誘導体およびその塩の製造方法。



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/JP91/01506

<b>I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> (If several classification symbols apply, indicate all) *		
According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC		
Int. Cl. <sup>5</sup> C07C323/60, 323/65, 381/04, A61K31/165		
<b>II. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum Documentation Searched <sup>1</sup>		
Classification System	Classification Symbols	
IPC	C07C323/60, 323/65, 381/04, A61K31/165	
Documentation Searched other than Minimum Documentation to the extent that such Documents are included in the Fields Searched *		
<b>III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT *</b>		
Category *	Citation of Document, <sup>11</sup> with indication, where appropriate, of the relevant passages <sup>12</sup>	Relevant to Claim No. <sup>13</sup>
X	JP, A, 61-197554 (G. D. Searle & Co.), September 1, 1986 (01. 09. 86), Claims 1 to 3, 6, 8, 9 to 10, 13, 15, line 19, lower right column, page 4 to line 2, upper left column, page 5, Examples 4, 6, 10, 13 to 14 & EP, A1, 190682 & DE, G, 3674014 & AU, A, 8652886 & ZA, A, 8600771	1, 2
PA	JP, A, 03-95154 (Shionogi & Co., Ltd.), April 19, 1991 (19. 04. 91), Claims 1, 3, line 6, upper left column to line 10, upper right column, page 6 (Family: none)	1, 2
<p>* Special categories of cited documents: <sup>10</sup></p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"A" document member of the same patent family</p>		
<b>IV. CERTIFICATION</b>		
Date of the Actual Completion of the International Search	Date of Mailing of this International Search Report	
January 13, 1992 (13. 01. 92)	January 28, 1992 (28. 01. 92)	
International Searching Authority	Signature of Authorized Officer	
Japanese Patent Office		

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP 91/ 01506

I. 発明の属する分野の分類		
国際特許分類 (IPC) Int. Cl. <sup>7</sup> C 07 C 3 2 3 / 6 0 , 3 2 3 / 6 5 , 3 8 1 / 0 4 A 6 1 K 3 1 / 1 6 5		
II. 国際調査を行った分野		
調査を行った最小限資料		
分類体系	分類記号	
IPC	C 0 7 C 3 2 3 / 6 0 , 3 2 3 / 6 5 , 3 8 1 / 0 4 , A 6 1 K 3 1 / 1 6 5 .	
最小限資料以外の資料で調査を行ったもの		
III. 関連する技術に関する文献		
引用文献の カテゴリー※	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	請求の範囲の番号
X	JP, A, 61-197554 (ジー・デイ・サール アンド コン パニー), 1. 9月. 1986 (01. 09. 86), 特許請求の範囲第1-3, 6, 8, 9-10, 13, 15項, 第4頁右下欄第19行-第5頁左上欄第2行, 実施例4, 6, 10, 13-14 & EP, A1, 190682 & DE, G, 3674014 & AU, A, 8652886 & ZA, A, 8600771	1, 2
PA	JP, A, 03-95154 (塩野義製薬株式会社), 19. 4月. 1991 (19. 04. 91), 特許請求の範囲第1, 3項, 第6頁左上欄第6行-右上 欄第10行 (ファミリーなし)	1, 2
<p>※ 引用文献のカテゴリー</p> <p>「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの</p> <p>「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの</p> <p>「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日 若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)</p> <p>「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献</p> <p>「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の 日の後に公表された文献</p> <p>「T」 国際出願日又は優先日の後に公表された文献であって出 願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解 のために引用するもの</p> <p>「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新 規性又は進歩性がないと考えられるもの</p> <p>「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の 文献との、当業者にとって自明である組合せによって進 歩性がないと考えられるもの</p> <p>「&amp;」 同一パテントファミリーの文献</p>		
IV. 認 証		
国際調査を完了した日 13. 01. 92	国際調査報告の発送日 28.01.92	
国際調査機関 日本国特許庁 (ISA/JP)	権限のある職員 特許庁審査官 塚 中 哲 雄	4 H 9 1 6 0